



EFNS/ENS Consensus on the Diagnosis and Management of Chronic Ataxias in Adulthood
European Journal of Neurology 2014, 21: 552–62

EFNS/ENS sutarimas dėl suaugusiųjų lėtinių ataksijų diagnostikos ir gydymo

B. P. C. van de Warrenburg
J. van Gaalen
S. Boesch
J.-M. Burgunder
A. Dürr
P. Giunti
T. Klockgether
C. Mariotti
M. Pandolfo
O. Riess

Santrauka. Pagrindimas ir tikslai: Dėl etiologinio skirtingumo ir genetinių potipių sudėtingumo ataksijų ligų grupė reikalauja neurologijos išmanymo. Šios nuorodos skirtos paveldimoms degeneracinėms ataksijoms. Jų tikslas – pateikti peržiūrėtas įrodymais pagrįstas nuorodas klinikiniams neurologams ir kitų specialybių gydytojams, padedantiems pacientams su ataksija.

Metodai: Šios nuorodos parengtos atlikus sistemingą susijusios literatūros apžvalgą ir aptarus trijuose darbo grupės susitikimuose.

Diagnozė: Atmetus įgytus atvejus ir nustačius lėtai progresuojančią ligos eigą, tikėtina paveldima degeneracinė ataksija. Teigiama šeiminė anamnezė suteikia daug informacijos. Jei šeimoje būklė dominuojanti, pirmiausia genetiniu tyrimu rekomenduojama ieškoti spinocerebelinės ataksijos (SCA) 1, 2, 3, 6, 7 ir 17 (B lygis), azijiečiams tikslinga ieškoti dentatorubropalidoluisinės atrofijos (DRPLA). Jei būklė recesyvinė, rekomenduojamas pažingsnis diagnostinis ištyrimas, vertinant biocheminius žymenis ir kryptingą genetinį ištyrimą, ypač ieškoti Friedreich'o ataksijos, ataksijos telangiektazijos, ataksijos su vitamino E deficitu, polimerazės gama geno (POLG genas, įvairios mutacijos), autosominės recesyvinės spastinės Charlevoix-Saguenay ataksijos (ARSACS) ir ataksijos su okulomotorine apraksija (AOA) 1 ir 2 tipų. Jei šeiminė anamnezė neigiama, vis tiek rekomenduojame ieškoti dažnesnių dominantinių ir recesyvinių ataksijų. Jei ligos pradžia yra iki 45 metų amžiaus, rekomenduojame pilną ištyrimą dėl recesyvinės ataksijos; jei prasideda po 45 metų amžiaus, rekomenduojame ieškoti fragilios X protinio atsilikimo 1 *FMRI* premutacijos (geros praktikos nuoroda). Sporadiniams atvejams prasidėjus po 30 metų amžiaus tikslinga atmesti multisistemingą atrofiją (geros praktikos nuoroda). Artimiausiais metais genetinis ištyrimas pasikeis dėl naujų diagnostinių metodų įdiegimo, pavyzdžiui, rutiniškai atliekamos genų panelės diagnostikos ar pasirinktais atvejais atliekamo viso egzomo ir genomo nustatymo.

Gydymas: Kai kurios recesyvinės ataksijos gali būti gydomos, bet daugumos paveldimų ataksijų gydymas yra tik simptominis. Idebėnonas yra neveiksmingas, gydant Friedreich ataksiją (A lygis). Neatsižvelgiant į etiologiją, riluzolis (B lygis) ir amantadinas (C lygis) gali padėti simptomiškai. Taip pat galima skirti vareniklino SCA3 sergantiems asmenims (B lygis). Yra II klasės įrodymų dėl fizioterapijos ir III klasės duomenų dėl užimtumo terapijos taikymo.

Raktažodžiai: ataksija, genetinis tyrimas, MRT, multisistemingė atrofija, simptominis gydymas.

Neurologijos seminarai 2014; 18(61): 226–233

IVADAS

Iš anglų kalbos vertė I. Sereikė (VU MF Neurologijos ir neurochirurgijos klinikos Neurologijos centras)

Dėl etiologinio skirtingumo ataksijų ligų grupė reikalauja neurologijos išmanymo. Šios nuorodos skirtos lėtinėms

progresuojančioms (t. y. ne epizodinėms) smegenėlių ar nugaros smegenų ataksijoms, būtent dėl to daugiausia dėmesio skiriama paveldimoms degeneracinėms ataksijoms. Ūminės ir poūmės ataksijos, kurios dažniausiai yra įgytos, neaptiriamos ar tik trumpai paminimos. Nors pradinė užduotis buvo įvertinti suaugusiųjų amžiuje prasidedančias ataksijas, nusprendėme aptarti visas suaugusiųjų ataksijas. Taip yra dėl to, kad 1) daug pacientų kreipiasi suaugę, tačiau simptomus juto nuo ankstyvos vaikystės, todėl diferencinėje diagnostikoje tikslinga atmesti ataksijas, pasireiškiančias ankstyvame amžiuje, 2) ataksija vaikų amžiuje dažnai susijusi su kitais simptomais, pavyzdžiui, intelekto sutrikimais, tai nukreipia ištyrimą į kognityvinio sutrikimo priežastis, o ne į judėjimo sutrikimą, ir 3) ligos, kurios dažniausiai prasideda suaugusiųjų amžiuje, pavyzdžiui, dauguma dominantinių smegenėlių ataksijų, turi plačias pradžios amžiaus ribas ir kartais gali prasidėti vaikystėje.

Tikriausiai sudėtingiausias yra genetinės kilmės ligos. Molekulinės genetikos tyrimais per pastaruosius metus nustatyta daugiau nei 100 genų, kurių mutacijos sukelia smegenėlių ataksijas. Dėl šio nuolat ilgėjančio genų sąrašo ir besiplečiančio fenotipinio spektro pabandėme pateikti nuorodas apie galimas genetines priežastis (ir kaip jas nustatyti), atsižvelgiant į ligos eigą.

SUTARIMO PASIEKIMO METODAI

Šių nuorodų pasiūlymą patvirtino EFNS Mokslinis komitetas 2010 m. gruodžio mėn. Darbo grupė susitiko tris kartus: 2011 m. kovo mėn., 2012 m. kovo mėn. ir 2012 m. spalio mėn. Pirmojo susitikimo metu aptartas nuorodų tikslas ir struktūra, atrinktos sritys ir problemos, pagal kurias bus ieškoma įrodymais pagrįstos medicinos literatūros. Šios temos padalintos darbo grupės nariams; JvG buvo atsakingas už pradinę paiešką, su atitinkamu darbo grupės nariu buvo aptartos paieškos strategijos ir interpretacija. Antrojo susitikimo metu buvo aptariama nuorodų struktūra, diagnostinis ištyrimas ir įrodymais pagrįstos medicinos literatūros paieškos rezultatai. BvdW ir JvG parašė pirmąjį juodraščių su pagrindinėmis rekomendacijomis, šis juodraštis detalai aptartas trečiojo susitikimo metu. Kiti ataksijos ekspertai buvo paprašyti perskaityti ir pakomentuoti nuorodas, po to jos buvo pabaigtos.

Daug rekomendacijų pateikta kaip geros praktikos nuorodos [1]. Nesant geros kokybės tyrimų diagnostikos dalies, rekomendacijos pagrįstos šios darbo grupės ekspertų nuomone.

PAIEŠKOS STRATEGIJA IR ĮRODYMŲ KLASIFIKAVIMAS

Atlikta kompiuterizuota MEDLINE, EMBASE ir Cochrane duomenų bazių paieška, naudojant susijusius raktažodžius: atrankinis spinocerebelinės ataksijos (SCA) geno mutacijos tyrimas, esant nešeiminei ataksijai; fragilios X protinio atsi-

likimo 1 FMR1 premutacijos atrankinis tyrimas nešeiminei ataksijai; genetinis ištyrimas, esant ankstyvos pradžios ataksijai; medikamentinis ataksijos gydymas; gliuteno ataksijos atranka ir gydymas. Į paieškos rezultatus įtraukti straipsniai, skelbti iki 2012 m. rugsėjo mėn. Visų įtrauktų straipsnių literatūros sąrašą peržiūrėjo JvG (S1 duomenys).

Pritaikėme EFNS Mokslinio komiteto pateiktus tyrimų ir gydymo įrodymų klasifikacijos laipsnius [1]. Atsižvelgdami į („diagnostinius“) genetinius atrankinius tyrimus, privalėjome pritaikyti pakeitimus, panašiai kaip EFNS nuorodose apie molekulinę ataksijų ir spastinių paraplegijų diagnostiką [2]. Kadangi genetinis tyrimas yra auksinis standartas, kuris negali būti lyginamas su kitu metodu pagal diagnostinį tikslumą, palikome II ir III klasių žymenis pagal iširtos pacientų kohortos dydį ir charakteristikas. Kadangi visi šie tyrimai retrospektyviniai, I klasė niekada nepasiekama ir rekomendacijos negali būti aukštesnės nei B lygio.

SUSIJUSIOS NUORODOS

Nacionalinės ataksijų nuorodos yra Vokietijoje, JK ir Nyderlanduose. Taip pat yra kelios susijusios EFNS nuorodos: apie molekulinę ataksijų ir spastinių paraplegijų diagnostiką [2], apie molekulinę mitochondrinių ligų diagnostiką [3] ir apie atrankinius auglių ir paraneoplastinių ligų tyrimus [4]. Taip pat yra Europos molekulinės genetikos kokybės tinklo (EMQN) geriausios praktikos nuorodos, kuriose pateikiami daugiau techniniai molekulinės genetikos SCA tyrimų aspektai [5].

ŪMINĖ IR POŪMĖ ATAKSIJA

Kaip minėjome, smulkiai neaptarinėsime šių patologijų. Šiuo atveju diferencinė diagnostika gana siaura [6]. Pavyzdžiui, esant ūminei ataksijai, labiausiai tikėtina diagnozė yra galvos smegenų infarktas. Reikėtų taip pat įtarti vitamino B1 stoką, ypač piktnaudžiaujantiems alkoholiu. Esant poūmei ataksijai, tikslinga atmesti struktūrinius pokyčius. Kitos svarbios priežastys yra prionų liga, cerebelitas, leptomeninginės metastazės, paraneoplastinė smegenėlių degeneracija ir kitos imuninės ligos, pavyzdžiui, steroidams jautri encefalopatija, susijusi su autoimuniniu tiroiditu (SREAT) (anksčiau vadinta Hašimoto encefalopatija) ir su antigliutamino rūgšties dekarboksilaze (anti-GAD) susijusi ataksija. Visiems šiems pacientams pirmasis tyrimas yra neurovizualinis, leidžiantis nustatyti, įtarti ar atmesti kai kurias šių diagnozių.

DIAGNOSTINIS LĒTINIŲ ATAKSIJŲ IŠTYRIMAS

Pirmas ir svarbus ištyrimo klausimas yra teigiama ar neigiama šeiminė anamnezė. Norime pabrėžti išsamios šeiminės anamnezės svarbą. Reikėtų klausti ne tik apie smege-

nėlių ataksiją, bet ir apie kitus neurologinius ir ne neurologinius sutrikimus (pvz., kitus judėjimo sutrikimus, spastiškumą, periferinę neuropatiją, epilepsiją, protinį atsilikimą, kurtumą, diabetą, regos sutrikimus ir pan.). Taip pat paciento apžiūros metu reikia atkreipti dėmesį į šiuos ne smegenėlių simptomus, kadangi jų nustatymas susiaurina diferencinę diagnostiką ir sukonkretina ištyrimą. Rekomenduojame atlikti galvos smegenų MRT tyrimą visiems pacientams su lėtine smegenėlių ataksija. Šis tyrimas parodys ar atmes struktūrines ir kai kurias kitas įgytas priežastis ir gali pateikti daugiau informacijos, susijusios su paveldimomis degeneracinėmis ataksijomis (S1 lentelė).

DOMINUOJANTI ŠEIMINĖ ANAMNEZĖ

Šiuo atveju labiausiai tikėtina autosominės dominantinės SCA diagnozė. Egzistuoja apie 35 jos genetiniai potipiai. Nors ir su išimtimis (S1 lentelė), apskritai nėra fenotipo, nurodančio esamą genotipą. Remiantis duomenimis, SCA, kurias sukelia koduojančio CAG ekspansija, yra pačios dažniausios (SCA1, 2, 3, 6, 7, 17 ir dentatorubropalidolusinė atrofija (DRPLA) [7]. Iš jų, SCA1, 2, 3 ir 6 yra labiausiai tikėtinos, SCA17, ypač SCA7, dažnai pasireiškia specifiniu fenotipu, DRPLA dažniausiai nustatoma azijiečiams. Kitas SCA sukelia nekoduojančios ekspansijos (SCA8, 10, 12, 31 ir 36), o trečią pogrupį lemia labiau įprastos mutacijos (taškinės mutacijos, mažos insercijos ar delecijos).

Sutrikimai dažniausiai prasideda tarp 30 ir 50 metų amžiaus, tačiau gali prasidėti ir daug anksčiau ar daug vėliau. Labai ankstyva pradžia galima esant masyviai CAG ekspansijai SCA2 ir SCA7 atvejais, tai lemia agresyvią ligos eigą ir ankstyvą mirtį [8, 9]. Pradžią vaikų amžiuje stebėta SCA13 ir SCA14 atvejais, ligos progresavimas gali būti labai lėtas [10–12]. Labiau taisyklė, o ne išimtis, yra tai, kad smegenėlių ataksiją lydi kiti, vadinamieji ne smegenėlių, simptomai, pavyzdžiui, periferinė neuropatija, spastiškumas, parkinsonizmas, chorėja, distonija, mioklonija, demencija, oftalmoplegija, klausos sutrikimas, intelekto sutrikimas ir pan. Kartais šie ne smegenėlių požymiai pasireiškia anksčiau nei ataksija ir išlieka ryškesni, nei smegenėlių požymiai.

Yra ir kitų dominantiniu būdu paveldimų susirgimų, kurių vienas iš požymių yra smegenėlių ataksija [13], pavyzdžiui, neuroferitinopatija, optinė atrofija 1 (OPA1), paveldima prionų liga, Aleksanderio liga, suaugusiųjų pradžios leukodistrofija ir spastinė ataksija 1 (SPAX1). Būdingi pokyčiai MRT dažnai yra nurodantis požymis, pvz., geležies kaupimasis smegenyse sergant neuroferitinopatija, ataksija dažnai nėra vyraujantis ligos požymis. Epizodinės ataksijos taip pat paveldimos dominantiniu būdu, paroksizminė eiga skiriasi nuo lėtai progresuojančių SCA, tačiau vėlyvose ligos stadijose gali išsivystyti lėtine progresuojanti ataksija.

Atsižvelgiant į genetinį tyrimą, jį galima atlikti trimis skirtingomis situacijomis, visada gavus paciento raštišką

sutikimą: 1) molekulinis ligos patvirtinimas sergančiam asmeniui, leidžiantis patvirtinti aiškia klinikinę diagnozę; 2) mutacijos nustatymas arba nenustatymas asmeniui su rizika; ir 3) prenatalinė ir preimplantacinė diagnostika poroms, kurioje vienas partnerių yra geno nešiotojas ar rizikuoja susirgti SCA. Pacientų su rizika tyrimas leidžia nesergančiam asmeniui sužinoti, ar jis (ji) yra geno nešiotojas (-a), ar ne. Jei egzistuojęs preventinis gydymas arba išgydymas, tai būtų ideali situacija. Deja, iki šios dienos prevencija ir gydymas nėra pakankamai geri, kad leistų vienareikšmiškai pritari genetiniam tyrimui. Tai reiškia, kad bus diskutuojama ir sprendžiama dėl genetinio tyrimo reikšmės, atsižvelgiant į individualius poreikius. Pateiktos tarptautinės nuorodos, kaip atlikti struktūrizuotą sveikų asmenų genetinį tyrimą. Tam reikalinga iki tyrimo aptarti ir pakalbėti su pacientu bei po ištyrimo jį stebėti [14].

Rekomendacijos

- Jei šeiminė anamnezė atitinka autosominę dominantinę smegenėlių ataksiją, rekomenduojamas ištyrimas dėl SCA1, 2, 3, 6, 7 ir 17 (B lygis) [2]. Azijiečiai turėtų būti ištirti dėl DRPLA.
- Jei mutacijų tyrimas neigiamas, rekomenduojame susisiekti su specializuota klinika ir aptarti klinikinį fenotipą bei tolimesnį genetinį ištyrimą (geros praktikos nuoroda).

RECESYVINĖ ŠEIMINĖ ANAMNEZĖ

Autosominę recesyvinę ataksiją reikėtų ištirti, jei serga broliai ir (ar) seserys (sveiki tėvai) ir (ar) šeimoje yra kraujomaiša. Kartais šeiminė anamnezė gali būti visiškai neinformatyvi. Sena taisyklė, kad recesyvinės ataksijos yra sudėtingi multisisteminiai sutrikimai, prasidedantys iki 25 metų amžiaus, nebegalioja. Kai kurios klasikinės recesyvinės ataksijos, pavyzdžiui, Friedreich ataksija ir cerebrotendininė ksantomatozė, gali prasidėti vėliau, net po 50 metų amžiaus (S2 lentelė). Kai kurie neseniai nustatyti ataksijos genai, pavyzdžiui, *Anonktamino 10 (ANO10)* mutacijos, gali sukelti grynai smegenėlinius sutrikimus, prasidedančius po 40 metų amžiaus.

Įtariant recesyvinę ataksiją, ne smegenėlių požymiai gali padėti susiaurinti diferencinę diagnostiką ir parinkti ištyrimo prioritetus. Pavyzdžiui, jei smegenėlių ataksija pasireiškia su išreikštu spastiškumu, pirmiausia reikia galvoti apie autosominę recesyvinę spastinę Charlevoix_Sauguenay ataksiją (ARSACS) ir spastinę paraplegiją 7 (SPG7), jei kartu yra chorėja ir sunkus sakadinių akių judesių sutrikimas, reikia pirmiausia tirti dėl ataksijos telangiektazijos ar ataksijos su okulomotorine apraksija 2 (AOA2).

Europoje ir JAV dažniausiai recesyvinė ataksija yra Friedreich ataksija, Japonijoje – dažniausia ataksija su okulomotorine apraksija 1 (AOA1). Antra dažniausia recesyvinė ataksija yra telangiektazija, išskyrus Šiaurės Af-

riką, kur dažnesnė yra ataksija su vitamino E deficitu [15, 16]. Neradome tyrimų, kuriuose būtų pateikta tam tikro genetinio ir biocheminio ištyrimo strategijos taktika. Tokie tyrimai atlikti tik kohortose su fenotipiniu parinkimu. Dėl to pateiktos rekomendacijos yra ekspertų nuomonė.

Rekomendacijos

Jei šeiminė anamnezė sutampa su autosomine recesyvine smegenėlių ataksija, rekomenduojame trijų žingsnių diagnostikos taktiką.

- 1 žingsnis: FRDA geno mutacijų analizė, ieškant Friedreich ataksijos (šio tyrimo galima atsisakyti, jei yra ryški smegenėlių atrofija), ir biocheminiai tyrimai: cholestanolis, vitaminas E, cholesterolis, albuminas, kreatinkinazė (CK) ir -fetoproteinas. Taip pat apsvarstyti nervų laidumo tyrimus/EMG (yra ar nėra periferinės neuropatijos, aksoninė ar demielinizuojanti) ir nukreipti oftalmologo konsultacijai (pigmentinis retinitas, katarakta, vyšnių spalvos dėmės ir t. t.) (S2 lentelė) (geros praktikos nuoroda).
- 2 žingsnis: SACS, POLG, aprataksino (APTX) ir SPG7 genų mutacijos (atsižvelgiant į specifinį fenotipą, kaip pateikta S2 lentelėje) ir biocheminiai leukocitų fermentų, fitaninės rūgšties ir ilgųjų grandžių riebalų rūgščių tyrimai (geros praktikos nuoroda).
- 3 žingsnis: nukreipti į specializuotą centrą, pavyzdžiui, odos ar raumens biopsijai ieškant tikslinių diagnozių, pavyzdžiui, Niemann-Pick C tipo liga, recesyvinė ataksija su kofermento Q stoka (aarF domenas su kinaze 3 (ADCK3)/autosominė recesyvinė spinocerebelinė ataksija 9 (SCAR9) ir mitochondrinių sutrikimų, arba išsamus genetinis skринingas, naudojant genų paneles (geros praktikos nuoroda).

KITA TEIGIAMA ŠEIMINĖ ANAMNEZĖ

Jei šeiminė anamnezė leidžia įtarti mitochondrinę ligą, rekomenduojame EFNS nuorodas apie molekulinę mitochondrinių ligų diagnostiką [3].

Pacientams su šeimine anamneze (anūkas ar sūnėnas su fragilios X sindromu ar dukra su pirmalaikiu kiaušidžių nepakankamumu) tikslinga tirti FMR1 geną dėl CCG pasikartojimų premutacijos dėl vadinamojo su fragilia X chromosoma susijusio tremoro ir ataksijos sindromo (FXTAS, žr. toliau) [17]. Net ir pacientams be šeiminės anamnezės galima nustatyti FXTAS [18]. Liga prasideda po 45 metų amžiaus.

NEIGIAMA ŠEIMINĖ ANAMNEZĖ

Sporadiniais atvejais labai svarbu rasti užuominų anamnezėje ir klinikiniame tyrime. Pavyzdžiui, esant aiškiam autonominės funkcijos sutrikimui kartu su smegenėlių atak-

sija, tikslinga galvoti apie multisistemines atrofijos (MSA) diagnozę, tuomet reikia atlikti ne visus minimus tyrimus. Jei tokių užuominų, leidžiančių susiaurinti diferencinę diagnostiką, nėra, svarbu įtarti ir paneigti įgytas ligas. Atlikus neurovizualinį tyrimą (žr. anksčiau), kraujo tyrimai leidžia atmesti kai kurias nestruktūrines įgytas priežastis, pavyzdžiui, vitaminų trūkumą, hipoparatiroidizmą ir imunines ataksijas. Tai yra šie tyrimai: vitaminai E, B1 ir B12, skydliaukę stimuliuojantis hormonas, kalcis, fosfatas ir anti-GAD antikūnai (geros praktikos nuoroda). Anti-GAD ataksija gali būti poūmės ar nepastebimos pradžios [19–21]. Juosmeninė punkcija gali būti atliekama patvirtinant uždegiminę susirgimo kilmę, pavyzdžiui, pirminę progresuojančią išsėtinę sklerozę; juosmeninė punkcija rekomenduojama pacientams su dideliais anti-GAD antikūnų titrais serume, siekiant įrodyti intratekalinę GAD antikūnų sintezę. Jei jų smegenų skystyje nenustatoma, anti-GAD antikūnai yra labiau susiję su kitais autoimuniniais (endokrininiais) sindromais, susijusiais su GAD antikūnais, pavyzdžiui, 1 tipo diabetu, ir mažai tikėtina, kad jie sukėlė smegenėlių ataksiją [20].

Alkoholinė smegenėlių degeneracija (ASD) yra žinoma ilgalaikio alkoholio vartojimo komplikacija. Nėra duomenų, kokios dozės ir kiek ilgai reikia vartoti alkoholio, kad išsivystytų ASD. Diagnozuoti padeda kepenų funkcijos sutrikimas ir periferinė neuropatija, abejotinais atvejais tikslinga atlikti šiame skyriuje aprašomus tyrimus.

Vis dar diskutuojama, ar egzistuoja liga, vadinama gliutenine ataksija. Tai yra kitaip nepaaiškinama lėtai progresuojanti ataksija, susijusi su celiakijos antikūnais (anti-gliadinas, antiendomiziumas, anti-audinių transgliutaminazė, anti-trans gliutaminazė-6). Žarnyno simptomų dažniausiai nebūna, žarnyno biopsija – be pakitimų [22], t. y. nėra suformuluojama celiakijos diagnozė, tačiau vartojamas jautrumo gliuteniui terminas. Kontraversija atsiranda nustačius tokių antikūnų asmeniui su ataksija dėl patvirtintos genetinės priežasties [23, 24]; suformuluota hipotezė, kad šie antikūnai yra epifenomenai, atsirandantys dėl pirminės degeneracinės priežasties. Peržiūrėjome 10 tyrimų, kuriuose vertintas šių antikūnų paplitimas ir specifiškumas pacientams su ataksija [22–31]. Du tyrimai buvo II klasės [23, 25], likę aštuoni – III ar IV klasės [22, 24, 26–30]. Dauguma tyrimų daugiausia dėmesio skyrė anti-gliadino antikūnams. Bendri rezultatai rodo, kad šie antikūnai nustatomi 9–41 % pacientų su „sporadine“ ataksija, 2–43 % pacientų su įrodyta genetinė ataksija ir 1–12 % sveikų kontrolinės grupės asmenų. Naujas tyrimas parodė, kad transgliutaminazės 6 antikūnai (TG6) rasti 73 % pacientų su gliuteno ataksija ir 32 % pacientų su sporadine ataksija. Gliuteno ataksijos apibrėžimas pagrįstas radus kitų su celiakija susijusių antikūnų [31]. Didelis TG6 antikūnų procentas pacientams su gliuteno ataksija gali būti nustatytas dėl to, kad jie yra to paties imuninio atsako dalis, kaip ir kiti su celiakija susiję antikūnai. Šie duomenys prieštarauja dideliame šių antikūnų specifiškumui. Tvirtinama, kad gliuteno ataksijos diagnostikos svarba yra tokio sutrikimo gydymas. Per-

žiūrėjome 13 tyrimų, kuriuose skirta begliutenė dieta, intraveninių imunoglobulinų ir jų kombinacija [26, 32–43]. Tai buvo IV klasės tyrimai, išskyrus vieną III klasės tyrimą [37]. Teigiame, kad nėra pakankamai duomenų patvirtinti tokio gydymą naudą abejotinai gliuteno ataksijos ligai.

Rekomendacijos

- Darbo grupė rekomenduoja įtarti ir atvesti įgytą ataksiją, atliekant vizualinį galvos smegenų tyrimą ir kai kuriuos kraujo tyrimus, įvertinti MSA galimybę pacientams, kurių liga prasidėjo po 30 metų amžiaus (žr. peržiūrėtus MSA kriterijus [44]) (geros praktikos nuoroda).
- Darbo grupė nerekomenduoja rutiniškai tirti dėl gliuteno jautrumo, esant izoliuotai ir kitaip nepaaiškinamai smegenėlių ataksijai (B lygis).

Genetinis tyrimas rekomenduojamas kai kuriems pacientams, ypač jei įgytos ataksijų priežastys yra atmetos ar mažai tikėtinos. Keli tyrimai parodė genetines tokio tikėtina „sporadinio“ atvejo priežastis. Autosominis recesyvinis ar su X chromosoma susijęs paveldėjimas nebūtinai atsispindi šeiminėje anamnezėje, dominantiškai paveldimos ataksijos gali būti nepastebėtos dėl, pavyzdžiui, mažo penetrantiškumo ar geno nešiojo mirties iki simptomų pasireiškimo. Peržiūrėjome 38 tyrimus, kurie bent iš dalies vertino genetinius sporadinės ataksijos tyrimus. Iš viso ištirta 5 569 pacientai (S1 duomenys). Dauguma tyrimų atlikta Europoje ar Azijoje, tai atspindėjo regioninius skirtumus. Europoje dažniausiai nustatyta SCA6 (0,45 %), SCA2 (0,31 %) ir Friedreich ataksija (0,42 %). Azijoje nustatyta SCA1 (0,52 %), SCA2 (0,97 %), SCA3 (3,74 %), SCA6 (4,58 %) ir DRPLA (0,97 %). Tačiau kiekviename tyrime naudota skirtinga genetinių tyrimų baterija ir skirtingi tyrimų kriterijai. Į du klinikinius tyrimus įtraukti pacientai tik atmetus įgytas ataksijas [45, 46]. Šiuose tyrimuose tiek Friedreich ataksija, tiek SCA6 buvo diagnozuota maždaug 5 % pacientų; 1–2 % pacientų nustatyta SCA2 ar SCA3. Tolimesnis klinikinis ištyrimas parodė, kad 16–29 % pacientų atitiko galimos ar tikėtinos MSA kriterijus. Daugumoje tyrimų įtraukimo kriterijai nėra aiškiai apibrėžti. Remiantis šiais tyrimais, sunku pasirinkti protinę taktiką, kaip parinkti reikalingus genetinius tyrimus ataksija sergančiam pacientui. Iš kitos pusės, pastaraisiais metais besiplečiant fenotipiniam spektrui, platus ištyrimas bus naudingesnis nei siauras specifiniu fenotipu pagrįstas genetinis ištyrimas. Taip pat sužinojome, kad dauguma recesyvinių ataksijų gali prasidėti anksčiau, nei manyta (S2 lentelė), dėl to rekomenduojame aktyvesnę recesyvinių ataksijų paiešką.

Su fragilia X chromosoma susijusio tremoro ir ataksijos sindromas (FXTAS) – neurologinis sindromas, pasireiškiantis dažniau vyrams, turintiems FMR1 geno premutaciją (55–200 CGG pasikartojimų). Šalia ataksijos, gali pasireikšti parkinsonizmas, veiksmo tremoras, periferinė neuropatija, autonominiai sutrikimai, elgesio ir kognityvi-

niai pokyčiai. Moterims su FXTAS veiksmo tremoro gali nebūti, vyrauja parkinsonizmo požymiai. MRT gali būti nustatomi hiperintensiniai signalai vidurinių smegenėlių kojųose ir didžiojoje smegenų jungtyje [47]. Peržiūrėjome aštuonis tyrimus, kuriais buvo siekiama nustatyti FMR1 premutacijos dažnį pacientams su nepaaiškinta ataksija [48–55]. Naujame tyrime, kuriame dalyvavo 22 pacientai su FXTAS, 43 % šeiminė anamnezė buvo neigiama [18]. Trys tyrimai buvo II klasės [49, 51, 55], kiti penki – III klasės [48, 50, 52–54]. Į daugumą tyrimų traukti vyrai tik su vėlyvos pradžios ataksija. Genetinis tyrimas buvo vertingas nuo 0 iki 5 %. Visiems premutacijos nešiotojams ataksija prasidėjo po 45 metų amžiaus. Vienoje apžvalgoje peržiūrėjus bendrus duomenis, premutacija nustatyta 1,5 % vyrų ir 0,2 % moterų [17].

Rekomendacijos

- Sporadinės ataksijos atveju, neatsižvelgiant į amžių, kai prasidėjo liga, rekomenduojama ištirti dėl SCA1, SCA2, SCA3, SCA6 ir DRPLA (azijiečiams) (B lygis), taikyti 1 žingsnį recesyvinių ataksijų ištyrimo plane, t. y. FRDA geno mutacijos analizę (B lygis), ir biocheminius tyrimus, įskaitant cholestanolį, vitaminą E, cholesterolį, albuminą, CK ir -fetoproteiną.
- Jei neigiama ir ataksija prasideda iki 45 metų amžiaus, rekomenduojame visą ištyrimą kaip ir esant recesyvinei ataksijai (žr. anksčiau), jei reikia, tikslinga nukreipti į specializuotą centrą (geros praktikos nuoroda).
- Jei neigiama ir ataksija prasideda po 45 metų amžiaus, rekomenduojame FMR1 premutacijos skriningą pacientams vyrams (B lygis).

Reikia prisiminti, kad nustatyti geno mutaciją izoliuotai atveju yra sudėtinga diagnostinė problema, kadangi netikėtas paveldimos ligos nustatymas gali būti gąsdinantis. Šeiminės anamnezės nebuvimas vyresniame amžiuje dažnas dėl cenzūruotos šeiminės istorijos, pavyzdžiui, ankstyvos mirties, įvaikinimo ar netikrų tėvų. Mutacijos nustatymas izoliuotais atvejais turi įtakos visiems šeimos nariams, kadangi jie nežinojo apie ligą iki genetinio tyrimo. Į tai reikia atsižvelgti ir paaiškinti pacientui (-ei) bei jo (jos) giminėms iki kraujo paėmimo ir ištyrimo. Nepaisant pilno diagnostinio ištyrimo, daug pacientų lieka be aiškios diagnozės. Ši grupė gali būti priskirta sporadinėms ataksijoms be žinomos etiologijos. Teoriškai asmenims su sąlyginai ankstyva ligos pradžia tikėtinas recesyvinis ligos paveldėjimas, o žinių apie pacientus su vėlyva ligos pradžia turime nepakankamai. Tikėtina, kad ateinančiais metais, toliau diegiant labiau pažengusias diagnostines metodikas (žr. toliau), atvejų su nežinoma etiologija sumažės. Reikia kliniškai stebėti šiuos pacientus, siekiant nustatyti, ar ligos eiga ir (ar) naujų simptomų atsiradimas leidžia patikslinti diagnozę ir atlikti naujus (genetinius) tyrimus.

NETOLIMOS ATEITIES DIAGNOSTINIAI PASIEKIMAI

Dėl didelio genetinio heterogeniškumo ir klinikinio skirtingų ataksijų potipių specifiškumo, klasikiniai diagnostiniai ištyrimo metodai trunka per ilgai ir kainuoja per brangiai, kad juos būtų galima rekomenduoti taikyti rutiniškai. Atskirose populiacijose ir pacientų kohortose mutacijų dažniai nėra žinomi. Keliuose specializuotose molekulinės genetikos laboratorijose, taikant naujos kartos metodikas, rutiniškai tiriamos genų panelės (arba netgi visas egzomas). Tai leidžia greitai ir taupant lėšas vienu metu tirti kelis genus (pavyzdžiui, daugiau nei 120 genų, lemiančių ataksiją, arba daugiau nei 60 genų, lemiančių paraplegiją). Tokia metodika leis aiškiau suprasti atitinkamos ligos fenotipą ir nustatyti retas gydomų ataksijų formas. Iki šios dienos išlieka šios technologinės problemos: 1) šiuo metodu nenustatomos pasikartojančios ekspansijos (taigi, kaip minėta, jas reikia ištirti pirmiausia); 2) delecijos ir duplikacijos nustatomos nelengvai, joms įvertinti reikės kitokių metodų, pavyzdžiui, daugybinės nuo ligando priklausomos mėginio amplifikacijos (pavyzdžiui, SCA15 dėl inozitolio-trifosfato receptoriaus 1 tipo delecijos liks nenustatyta); 3) nors egzomas pasirenkamas kryptingai, ne visi geno regionai ištiriami pakankamai, dėl to mutacijos gali neišryškėti; 4) dėl dabartinių duomenų bazių ribotumo, ne visos nustatytos taškinės variacijos gali būti įvardintos kaip sukėlusios ligą, dėl to reikalingas tolimesnis šeimos tyrimas; ir 5) gali būti nustatoma daugiau nei vienas genetinis pokytis, keliantis klausimus apie a) dvigeninį paveldėjimą, b) sudėtingą genetinių konsultavimą, c) didėjančią sergančių asmenų palikuonių riziką ir d) papildomą partnerio genetinį ištyrimą; galiausiai 6) į genų paneles nelengva įtraukti naujai atrastus genus, dėl to skirtingose laboratorijose egzistuoja skirtingos sudėties ir versijos panelės. Nepaisant šių apribojimų, ateinančiais metais tikimasi, kad, taikant genų panelių diagnostiką, genetinės ataksijų priežastys bus išaiškintos daugiau kaip 80 %, lyginant su dabartiniais mažiau nei 50 %.

LĒTINIŲ SMEGENĒLIŲ ATAKSIJŲ GYDYMAS

Kai kurios įgytos ataksijos gali būti koreguojamos gydant esamą priežastį. Pavyzdžiui, vitamino B1 paskyrimas ar chirurginis užpakalinės kaukolės duobės naviko pašalinimas. Daugumos paveldimų ataksijų gydymas yra tik simptominis ir palaikomasis. Neminėsime MSA gydymo, kuris išsamiai pateiktas naujose apžvalgose [56–58].

MEDIKAMENTINIS GYDYMAS

Kelios recesyvinės ataksijos gali būti gydomos, šiems pacientams labai svarbi tiksli diagnozė. Tai:

Ataksija su vitamino E stoka (AVED): AVED turi būti gydoma, visą gyvenimą skiriant dideles vitamino E dozes. Siūloma dozė – 800–1500 mg per dieną. Šiuo metu naudojamos dvi skirtingos vitamino E formos: *all-rac-* –tokoferolio acetatas (cheminė forma) ir *RRR-a-* tokoferolis (natūrali forma). Jeigu pradėdama anksti gydyti, tokie simptomai, kaip ataksija, gali būti sustabdyti ar pagerinti (III klasė) [59–62].

Cerebrotendinė ksantomatozė (CTX): chenodeoksicholinė rūgštis, normalizuojanti tulžies rūgščių sintezę ir slopinanti cholestanolio biosintezę, stabilizuoja klinikiškus neuropatijos požymius skiriant 750 mg per dieną [63]. HMG-CoA reduktazės inhibitoriai taip pat veiksmingai pagerina klinikiškus simptomus, sumažindami cholestanolio koncentraciją (du III klasės tyrimai), tačiau būtina elgtis atsargiai, kadangi galimas raumenų pažeidimas, kai kuriais atvejais net ir rbdmiolizė [64, 65].

Niemann-Pick C tipas: miglustatas yra maža amino cukraus molekulė, slopinanti glikosfingolipidų (GSL) sintezę. Jis sumažina GSL kaupimąsi galvos smegenyse ir pagerina kai kuriuos klinikiškus simptomus, pavyzdžiui, disfagiją, tačiau turimi duomenys dėl reikšmingo funkcijos pagerėjimo šiuo metu nėra per daug įtikinami. Rekomenduojama dozė – 200 mg tris kartus per dieną (visi III klasės) [66–69].

Abetalipoproteinemija: abetalipoproteinemijos metu sutrinka riebalų ir riebaluose tirpių vitaminų absorbcija. Ankstyvas gydymas 150 mg –tokoferolio kilogramui kūno svorio ir vitaminu A sumažina retinopatijos ir neuropatijos simptomus (IV klasė) [70, 71]. Taip pat tikslinga dieta su sumažintu riebalų kiekiu [72].

Refsumo liga: pacientai, sergantys Refsumo liga, visą gyvenimą turi riboti fitaninės rūgšties vartojimą ir gauti didelio kaloringumo dietą [73]. Plazmaferezė ar lipidų aferezė gali sumažinti fitaninės rūgšties koncentraciją plazmoje 50–70 % ir palengvinti neuropatijos ir ataksijos simptomus (IV klasė) [74].

Recesyvinė ataksija su kofermento Q stoka (ADCK3/SCAR9): šiems pacientams raumenų biopsijoje nustatomas sumažėjęs ubikvinono kiekis. Gydymo CoQ10 rezultatai skiriasi: kai kuriems pacientams stebimas ataksijos pagerėjimas ir stabilizavimasis, kitiems po gydymo reikšmingai nepagerėja. Gydymo dozės svyruoja nuo 60 iki 700 mg per dieną (IV klasė) [75–77].

Rekomendacijos

- AVED visą gyvenimą turėtų būti gydomas didelėmis vitamino E dozėmis (geros praktikos nuoroda).
- Miglustatas pagerina kai kuriuos klinikiškus Niemann-Pick C tipo ligos simptomus (B lygis).
- Chenodeoksicholinė rūgštis stabilizuoja klinikiškus CTX neuropatijos požymius (C lygis).
- Pacientams, sergantiems Refsumo liga, rekomenduojama visą gyvenimą riboti fitaninės rūgšties vartojimą ir siūloma didelio kaloringumo dieta (geros praktikos nuoroda).

- Pacientams su abetalipoproteinemija reikalinga dieta su sumažintu riebalų kiekiu ir gydymas - tokoferoliu ir vitaminu A (geros praktikos nuoroda).
- Pacientams su recesyvine ataksija su kofermento Q stoka tikslinga skirti vitamino Q10 (geros praktikos nuoroda).

Kai kurioms genetinėms ir degeneracinėms ataksijoms kai kurie vaistai gali padėti simptomiškai. Jei domina išsami apžvalga, rekomenduojamas Trujillo ir kolegų straipsnis [78]. Vaistai, turintys poveikio ataksijos sunkumui, aptariami išsamiau.

Riluzolis

Riluzolis atveria mažo laidumo kalciumo aktyvuojamus kalio kanalus, kurie reguliuoja giliųjų smegenėlių branduolių aktyvumą, taip sumažinamas neuronų jaudrumas. Dvigubai koduotame placebo kontroliuojamame pilotiniame tyrime, kuriame dalyvavo 40 pacientų su skirtingos kilmės ataksija, vartojant 100 mg riluzolio per dieną, Tarptautinės bendros ataksijos vertinimo skalės (ICARS) balas sumažėjo 7 punktais iš 100 po 8 savaičių (II klasė). Kliniškai reikšmingo skirtumo vertė buvo 5 balai [79].

Vareniklinas

Vareniklino, dalinio 4 2 neuronų nikotinių acetilcholino receptorių agonisto, skiriant po 1 mg du kartus per dieną, efektyvumas stebėtas keliuose atvejų aprašymuose ir randomizuotame kontroliuojamame pacientų su SCA3 tyrime, jame labiausiai pagerėjo eisenos ir stovėsenos (II klasė) [80–83].

Amantadinas

Amantadinas, teigiamai veikiantis kai kuriuos parkinsonizmo požymius, kadangi yra nekonkuruojantis N-metil-D-aspartato antagonistas, taip pat teigiamai veikia degeneracines ataksijas. Jis tirtas asmenims su „degeneracine smegenėlių ataksija“ ir Friedreich ataksija. Pacientams su degeneracine smegenėlių ataksija stebėtas ilgalaikis funkcinės ataksijos skalės balų gerėjimas nuolat skiriant maksimalią 300 mg per dieną dozę (III ir IV klasė) [84, 85], tačiau reikšmingo pagerėjimo pacientams su Friedreich ataksija nenustatyta (II klasė) [86].

Idebenonas

Idebenono poveikis tirtas pacientams su Friedreich ataksija. Naujoje Cochrane apžvalgoje rastas tik vienas gerai atliktas dvigubai koduotas randomizuotas kontroliuojamas tyrimas, kuriame 5 mg/kg idebenono buvo lyginta su placebo. Nebuvo stebėta reikšmingo ataksijos pagerėjimo. Nustatytas reikšmingas kairio skilvelio masės sumažėjimas, tačiau klinikinio šio fakto reikšmė nežinoma. Taigi, nėra reikšmingų duomenų, kad galima būtų rekomenduoti skirti idebenono Friedreich ataksijai gydyti (I klasė) [87, 88].

Rekomendacijos

- Riluzolis yra galimai veiksmingas, slopinant ataksijos simptomus (B lygis).
- Vareniklinas yra galimai veiksmingas, gerinant eiseną ir stovėseną SCA3 sergantiems pacientams (B lygis).
- Idebenonas yra neveiksmingas, gydant Friedreich ataksiją (A lygis).
- Amantadinas pagerina funkcinės negalios simptomus pacientams su degeneracine smegenėlių ataksija (C lygis).
- Darbo grupė nerekomenduoja skirti kitų vaistų dėl nenuoseklių rezultatų ar išankstinių duomenų (S2 duomenys).

Nors formali turimos literatūros interpretacija baigiasi, kai kuriuos rezultatus dar reikia patvirtinti. Darbo grupė vertina, kad riluzolio ir vareniklino rezultatai yra preliminari, tačiau žinoma, kad šiuo metu yra vykdomi didesni tyrimai.

KITOS SVEIKATOS PRIEŽIŪROS INTERVENCIJOS

Nauja sisteminė apžvalga, kurioje vertintas kitų sveikatos priežiūros intervencijų efektyvumas, gydant degeneracines smegenėlių ataksijas, teigia, kad yra II klasės įrodymų dėl fizioterapijos poveikio, III klasės įrodymų dėl užimtumo terapijos poveikio ir nepakanka duomenų dėl kalbos ar kalbėjimo terapijos [89]. Darbo grupės nuomone, pastaroji yra reikalinga (geros praktikos nuoroda), jei pacientui yra aiški dizartrija ir (ar) disfagija. Taip pat tikslinga apsvarstyti neuroreabilitologo konsultaciją, kuris galėtų nuspręsti dėl stacionarinės reabilitacijos programos, koordinuoti kitas sveikatos priežiūros intervencijas ir įvertinti galimą tinkamos avalynės, ėjimo pagalbos ir panašią naudą (geros praktikos nuoroda). Taip pat rekomenduojama bendradarbiauti su paliatyvos priežiūros specialistais, ypač esant vėlyvoms ligos stadijoms.

Rekomendacijos

- Pacientai turėtų būti nukreipti reabilitaciniam gydymui (B lygis).
- Reikia apsvarstyti užimtumo terapiją (C lygis).

SUSIJĘ INTERNETINIAI PUSLAPIAI

<http://neuromuscular.wustl.edu/ataxia/aindex.html>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1116/>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>

PADĖKOS

Darbo grupė labai dėkinga Dr Esther Brusse (Erasmus Medical Centre, Rotterdam, The Netherlands), profesoriui Ludger Schols (Hertie Institute, Tübingen, Germany) ir Dr Rajith da Silva (Department of Neurology, Queen's Hospital, BHR University, Hospitals NHS Trust, Romford, Essex, UK) už perskaitytas nuorodas ir pateiktus labai naudingus komentarus bei pasiūlymus.

INTERESŲ KONFLIKTAI

Autoriai nepateikia finansinių ar kitokių interesų konfliktų.

PAPILDOMA INFORMACIJA

Papildoma informacija yra internetinėje šio straipsnio versijoje:

S1 duomenys. Paieška.

S2 duomenys. Kiti vaistai nuo ataksijos, kuriuos peržiūrėjo darbo grupė.

S1 lentelė. Dominuojančios spinocerebeliarinės ataksijos (SCA) potipiai.

S2 lentelė. Recessyvinės ataksijos.

Literatūra

Žr. European Journal of Neurology 2014; 21: 552–62.